

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Campus Baixada Santista

Revisão Sobre os Efeitos Nutracêuticos dos Polifenóis em Pacientes com Caquexia
Associada ao Câncer

Aluna: Giovanna Sales Pessoa

Santos
2021

Giovanna Sales Pessoa

Revisão Sobre os Efeitos Nutracêuticos dos Polifenóis em Pacientes com Caquexia
Associada ao Câncer

Trabalho de conclusão de curso da aluna de
graduação de Nutrição da Universidade
Federal de São Paulo, *campus* Baixada
Santista.

Orientadora: Prof^a Dr^a Daniela Caetano
Gonçalves

Co-orientador: Felipe Aguiar Pupo Seabra
Malta

Santos

2021

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 Balanço Energético	6
1.2 Diminuição da Massa Muscular pelo aumento do catabolismo e diminuição do anabolismo proteico	7
1.3 Diminuição do Tecido Adiposo	9
1.4 Anorexia	10
1.5 Apoptose	11
1.6 Estresse oxidativo	12
2 TRATAMENTO	14
3 POLIFENÓIS	15
4 MÉTODOS	17
5 RESULTADOS	18
IMAGEM 1: MÉTODO E RESULTADOS DA PESQUISA	19
TABELA 1: RESULTADOS DOS ARTIGOS ANALISADOS	21
6 DISCUSSÃO	23
6.1 Limitações do Estudo	30
7 CONCLUSÃO	30
8 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE	31
9 REFERÊNCIAS	32

Resumo

Introdução: A caquexia associada ao câncer é uma síndrome multifatorial caracterizada pela perda de músculo esquelético, podendo diminuir o tecido adiposo. Está associada ao câncer e a outras doenças como sepse e AIDS. É causada pela combinação da redução da ingestão de alimentos, gasto energético elevado, atrofia do músculo esquelético, aumento da lipólise, inflamação, estresse oxidativo e compromete a qualidade de vida. Como os polifenóis possuem ação antioxidante, anticâncer e anti inflamatório, podem ser benéficos em diversas doenças, como na caquexia.

Objetivo: Destacar os potenciais efeitos dos polifenóis nos pacientes com caquexia associada ao câncer.

Método: Foi realizada uma busca nas bases de dados Lilacs, SciELO, Pubmed, Cochrane Library, Embase, Web of Science e Scopus até dezembro/2020.

Resultados: Dos 411 artigos encontrados, 12 foram selecionados e após triagem, 6 artigos foram excluídos, e 6 estudos clínicos publicados entre 2004-2016 foram incluídos. As populações estudadas apresentaram 21 diferentes tipos de câncer; os polifenóis foram ofertados por fonte alimentar, em pó, por comprimido e por cápsula e as doses variaram de 50mg a 8g. Dos 6 artigos, 3 observaram aumento significativo do peso e a composição corporal melhorou em 4 estudos e piorou em 1. A qualidade de vida melhorou em 2 experimentos e a fadiga em 3. A diminuição do estresse oxidativo e o aumento da apoptose tumoral foram vistos em 1 artigo, e a inflamação diminuiu em 4 estudos.

Conclusão: A suplementação de polifenóis em pacientes com caquexia associada ao câncer, vem demonstrando efeito no aumento do peso corporal, do tecido muscular e adiposo, na melhora da qualidade de vida e na inibição da anorexia. Contudo, mais ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários, além da padronização principalmente dos métodos de avaliação corporal, das doses e meios de oferta do suplemento e da definição de caquexia.

Palavras chave: polifenóis, caquexia, câncer, perda de massa muscular, inflamação

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da caquexia é muito estudada quando relacionada ao câncer, contudo, atinge pacientes com problemas digestivos, queimaduras, sepse, AIDS, insuficiência renal e cardíaca (SPRINGER; HAEHLING; ANKER, 2006). A caquexia do câncer pode ser definida como uma “síndrome multifatorial caracterizada por uma perda contínua de massa muscular esquelética (com ou sem perda de massa gorda) que não pode ser totalmente revertido por suporte nutricional convencional e leva a comprometimento funcional progressivo (FEARON *et al.*, 2011)”. Os dados epidemiológicos mostram que no câncer, a caquexia afeta mais de 80% dos pacientes com câncer avançado (BRUERA, 1997), e é diretamente responsável por 20% das mortes (FEARON, 2008). Tais números são preocupantes visto que dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram que entre 2020 e 2022 ocorrerão 625 mil novos casos de câncer, apenas no Brasil (BRASIL, 2020).

A caquexia é classificada em três estágios, de acordo com a gravidade da doença. A fase da pré-caquexia tem menor impacto clínico e o paciente apresenta perda de peso involuntária de $\leq 5\%$, anorexia e alterações metabólicas. Na fase de caquexia há frequentemente redução da ingestão alimentar e inflamação sistêmica e o paciente apresenta perda de peso $> 5\%$ nos últimos 6 meses ou IMC < 20 e perda de peso $> 2\%$ ou sarcopenia e perda de peso $> 2\%$. Na última fase, chamada de caquexia refratária, estão os pacientes que apresentam alto catabolismo, que não respondem mais ao tratamento anticâncer e possuem expectativa de vida abaixo de 3 meses (FEARON *et al.*, 2011).

Os pacientes caquéticos devem ser avaliados quanto: a) ao grau de anorexia: sobretudo à ingestão energético-protéica; b) aos parâmetros laboratoriais: principalmente a proteína C reativa sérica (PCR) (SILVA, 2006, FEARON *et al.*, 2011, HINSLEY; HUGHES; 2007, MCCLEMENT; 2005), que tem seus níveis aumentados pelo fígado, devido ao aumento da citocina pró-inflamatória IL-6 (ROXBURGH; McMILLAN, 2010, PROCTOR *et al.*, 2011, FLINT; FEARON; JANOWITZ, 2017, PORPORATO, 2016); c) a massa e força muscular: sem consenso quanto ao melhor

método; d) ao efeito da caquexia no paciente: pelos questionários de qualidade de vida, pois os pacientes relatam dificuldades na execução de tarefas diárias, além de alterações psicológicas como solidão, não reconhecimento e vergonha do corpo (SILVA, 2006, FEARON *et al.*, 2011, HINSLEY; HUGHES; 2007, MCCLEMENT, 2005).

Nos casos de desnutrição energético-protéica (DEP) é comum o aumento do apetite, diminuição do gasto energético em repouso, economia de massa magra e consumo dos estoques de gordura (SCHWARTZ; SEELEY, 1997). Mas, na caquexia, o apetite diminui, o gasto energético em repouso aumenta, diminui a massa magra, reduzindo ou não o tecido adiposo (MANTOVANI *et al.*, 2004). Sendo assim, a fisiopatologia da doença pode ser caracterizada pelo balanço negativo de proteínas e energia, impulsionado pela redução da ingestão de alimentos e pelo metabolismo anormal (FEARON *et al.*, 2011). Essas alterações podem ser explicadas pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, alterações hormonais e metabólicas (SILVA, 2006) e implicam na redução da qualidade de vida, na piora da recuperação do paciente, na diminuição da tolerância à terapia e aumentam as complicações da doença (FEARON, 2008).

1.1 Balanço Energético

O desequilíbrio energético é marcado pelo aumento do consumo e diminuição da produção de reservas energéticas. Isso ocorre na caquexia do câncer porque, em relação ao cenário de homeostasia, diversos eventos fisiológicos estão desregulados, como: escurecimento do tecido adiposo, aumento da gliconeogênese hepática e do Ciclo de Cori, disfunção metabólica, dentre outros. Tais alterações que justificam o aumento do gasto energético de repouso também estão relacionadas com a duração da doença e com o local, tipo e estadiamento do tumor (PORPORATO, 2016, SIDDIQUI *et al.*, 2020, CAO *et al.*, 2010).

O tecido adiposo marrom tem sido considerado um tecido ativo ligado ao hipermetabolismo devido à presença da proteína desacopladora 1 (UCP1) (ARGILÉS *et al.*, 2018). A UCP1 é responsável por desacoplar a fosforilação oxidativa da síntese de ATP na membrana interna da mitocôndria, dissipando então a energia na forma de calor (DEMINE; RENARD; ARNOULD, 2019). Por um processo chamado de escurecimento, os adipócitos brancos se convertem em adipócitos marrons (ARGILÉS *et al.*, 2014), originando o tecido adiposo bege (PETROVIC *et al.*, 2010). Esse tecido

começa a se comportar igual ao tecido adiposo marrom no que diz respeito ao gasto de energia, contribuindo para o balanço energético negativo (ARGILÉS *et al.*, 2018). O processo também aumenta a mobilização de lipídeos e a secreção de moléculas pró inflamatórias (KIR *et al.*, 2014). A interleucina 6, a proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTH-rP), o hospedeiro e o fator secretor de tumor zinco 2-glicoproteína são indutores do escurecimento (KIR *et al.*, 2014, MANNELLI *et al.*, 2020).

O ciclo de Cori nesses pacientes também está aumentado: a célula cancerosa tem como preferência de substrato energético a glicose (GUPPY *et al.*, 2002), e para suprir essa necessidade, há aumento da gliconeogênese hepática. Pelo ciclo de Cori, a glicose é degradada até lactato pelas células cancerosas e depois o lactato é reconvertido em glicose no fígado (ARGILÉS *et al.*, 2014). Este ciclo utiliza 300 calorias por dia (TISDALE; 2002).

1.2 Diminuição da Massa Muscular pelo aumento do catabolismo e diminuição do anabolismo proteico

Em condições fisiológicas normais, há um equilíbrio entre o catabolismo e o anabolismo proteico, através de sinais atróficos e hipertróficos, respectivamente. Já na caquexia associada ao câncer esse mecanismo está desregulado; o corpo começa a sofrer um aumento no catabolismo e diminuição do anabolismo. Ou seja, aumenta a degradação de proteínas, ao passo que diminui sua produção (ARNESON; DOLES, 2019).

As células cancerosas e o sistema imune (ao tentar combater o tumor), induzem o processo inflamatório pois secretam diversas citocinas inflamatórias, como Interleucina 1 (IL-1) e Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Essas citocinas inflamatórias ativam a via IKK (inibitor of nuclear factor- κ B kinase), que é responsável por ativar o fator de transcrição NF- κ B, um dos participantes da proteólise muscular. O NF- κ B aumenta a atividade de E1 (enzima ativadora de ubiquitina), E2 (enzima conjugadora de ubiquitina) e E3 (enzima ligante de ubiquitina). Inicialmente, a E1 é ativada e, em uma reação dependente de energia, transfere, por meio da E2, a ubiquitina para as ligases E3 (LI *et al.*, 2003). No músculo esquelético, duas ligases E3 estão relacionadas ao processo de atrofia: MuRF-1 (Muscle RING Finger 1 Protein) e Atrogina-1 (HASSELGREN; WRAY; MAMMEN, 2002). Essas ligases catalisam a ligação dos substratos proteicos do músculo à ubiquitina. Após a ubiquitinação, o

substrato proteico é direcionado ao complexo multiproteico chamado proteassomo, que é responsável pela degradação das proteínas intracelulares. Após a ligação com a ubiquitina, o proteassomo é ativado e aumenta o catabolismo proteico do tecido muscular (FRANCAUX; DELDICQUE, 2018; LI *et al.*, 2003).

O NF- κ B regula positivamente as ativinas (AcTa), que são necessárias para manter as propriedades das células iniciadoras de câncer (WAMSLEY *et al.*, 2015). Além disso, o NF- κ B também inibe a proteína MyoD (fator de diferenciação miogênica), ao inibi-la, inibe também a sua função, que é fazer a diferenciação das células musculares. A citocina IL-6 ainda pode ligar-se ao seu receptor IL-6R, ativar a via de sinalização JAK/STAT3 e aumentar o catabolismo proteico (SIDDIQUI *et al.*, 2020).

Os níveis dos hormônios miostatina (conhecida como fator 8 de crescimento e diferenciação) e ativina, membros da família TGF- β , estão aumentados durante a caquexia (SIDDIQUI *et al.*, 2020, ELLIOTT *et al.*, 2012), e contribuem para o catabolismo proteico de duas maneiras. No primeiro mecanismo, miostatina e ativina fosforilam Smad 2/3, e após essa fosforilação, faz um complexo com Smad 4. Smad 4 transloca-se para o núcleo e induz a perda de massa muscular. No segundo mecanismo, miostatina e ativina inibem a fosforilação de FoxO, diminuindo a atividade de AKT, que tem como resultado a ativação da via autofágica e aumento da expressão de atrogina-1 e MURF-1 (SIDDIQUI, *et al.*, 2020).

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) é um fator de crescimento anabólico, e a sua síntese é estimulada pela ligação de GH (hormônio do crescimento), um peptídeo produzido pela glândula pituitária, ao seu receptor GHR (receptor do hormônio do crescimento) (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008). Ao ligar-se no seu receptor IGF-1R, fosforila o substrato receptor de insulina (IRS). O IRS ativa a sinalização de PI3/AKT (SIDDIQUI, *et al.*, 2020). A via de sinalização PI3/AKT, por sua vez ativa os alvos necessários para a síntese de proteína, fosforila e inativa o fator de crescimento negativo da miogênese FoxO e inibe a expressão das ligases atrogina-1 e MuRF-1, que também estão relacionadas com a atrofia muscular (SIDDIQUI, *et al.*, 2020). Contudo, na caquexia associada ao câncer, a sinalização de IGF-1 está deficiente, devido principalmente ao aumento das citocinas inflamatórias (TROBEC *et al.*, 2011). O TNF- α reduz a fosforilação de IRS-1 e IRS-2 por IGF1R, inibindo assim a sinalização de IGF-1 no

desenvolvimento de células musculares (BROUSSARD *et al.*, 2004), inibe a expressão de IGF-1 localmente no músculo (LI *et al.*, 1998b, LI *et al.*, 2005), diminuindo a expressão de GHR (NOGUCHI *et al.*, 1998). A interleucina IL-1, por sua vez, inibe a expressão do gene IGF-1 estimulado por GH (THISSEN; VERNIERS, 1997), enquanto a IL-6 estimula a expressão de SOCS3 (supressor da sinalização de citocina 3), que induz a degradação de IRS-1 mediada pelo sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), prejudicando também a sinalização de IGF1 (RUI *et al.*, 2002). Deste modo, conseqüentemente, há diminuição da ativação da via PI3/AKT - ou seja, estão diminuídas a síntese proteica e a inibição de FoxO e das ubiquitinas ligases específicas do músculo esquelético, contribuindo assim para a atrofia muscular (SIDDIQUI, *et al.*, 2020).

O balanço das proteínas também está relacionado ao aumento do nível sérico do Fator de Indutor de Proteólise (Proteolysis Inducing Factor - PIF), que é capaz de induzir a degradação de proteínas pelo UPS e de inibir a síntese das mesmas no músculo esquelético, pela fosforilação do fator de iniciação eucariótico 2 α (eIF2 α) (MIRZA; WYKE; TISDALE, 2011, TISDALE; 2010)

1.3 Diminuição do Tecido Adiposo

A perda de tecido adiposo na caquexia do câncer pode ser devido ao aumento da lipólise ou diminuição da lipogênese (DROTT; PERSSON; LUNDHOLM, 1989), sendo o primeiro mecanismo mais provável, visto que quando o triacilglicerol é degradado libera ácido graxo livre e glicerol, e estes compostos estão aumentados em pacientes com câncer emagrecedor (LEGASPI *et al.*, 1987, SHAW; WOLFE, 1987).

As principais vias intracelulares que afetam a lipólise são: insulina, catecolaminas, peptídeos natriuréticos e TNF- α . As catecolaminas ativam a lipólise por meio de qualquer um dos três β -ARs (β 1,2,3 AR) acoplados a Gas, que ativam a adenilato ciclase levando à produção de AMP cíclico, que se liga e ativa PKA (proteína quinase A), que fosforila e ativa HSL (lipase hormônio sensível) (RYDÉN; ARNER, 2007). O fator mobilizador de lipídeos (LMF), como o zinco-2-glicoproteína (ZAG), é liberado pelo tumor, e interage com β 3-AR (RUSSELL; HIRAI; TISDALE, 2002), dando continuidade a cascata da lipólise (TISDALE, 2005). As catecolaminas inibem a lipólise via α 2-AR acoplada a Ga, que inibe a adenilato ciclase, impedindo a ativação de HSL. Peptídeos natriuréticos promovem lipólise por uma via paralela, onde os peptídeos

ligam-se ao guanilil receptor de ciclase A (GC-A), ativam o guanilato ciclase, levando a produção de GMP cíclico, que leva à ativação de PKG (proteína quinase G), ativando HSL. A insulina liga-se ao receptor de insulina IRS-1, que ativa PI3K (fosfatidil inositol-3 quinase), ativando PDE3 (fosfodiesterase 3), que hidrolisa AMP cíclico a 5'AMP, impedindo a continuação da cascata para ativar HSL (RYDÉN; ARNER, 2007). Contudo, o TNF- α promove a lipólise inibindo a sinalização da insulina ao prejudicar o ação do IRS-1; gerando resistência à insulina (ARNER, 2005, HOTAMISLIGIL *et al.*, 1996) e também aumenta a lipólise indiretamente mediante a ativação de PKA que fosforila perilipina, e ativa HSL. Os pacientes com caquexia associada ao câncer apresentam aumento da liberação/efeito das catecolaminas (KLEIN; WOLFE, 1990, HYLTANDER *et al.*, 2000), aumento do nível de peptídeos natriuréticos (KALRA; TIGAS, 2002), aumento dos níveis de TNF- α , e o aumento de LMF (BING *et al.*, 2004), o que gera um nível aumentado de HSL e aumento da lipólise (THOMPSON *et al.*, 1993).

1.4 Anorexia

Os sinais de fome e saciedade são controlados pelo hipotálamo, através dos neurônios orexígenos “NPY” (neuropeptídeo Y) e AgRP (peptídeo relacionado à proteína Agouti) e dos neurônios anorexígenos POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcrito regulado pela cocaína e anfetamina) (SIDDIQUI *et al.*, 2020).

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos, que reduz o apetite pela inibição da liberação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o NPY e AGRP (FRIEDMAN, 2002). Seu nível é aumentado pelas citocinas inflamatórias. Este aumento contribui para a anorexia do câncer (JANIK *et al.*, 1997, SARRAF *et al.*, 1997). As citocinas inflamatórias ainda causam inflamação hipotalâmica, que por sua vez agirá no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, aumentando o nível de secreção de serotonina hipotalâmica (WISSE *et al.*, 2001) que ativa o sistema melanocortina e bloqueia os seus receptores (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011), ativando os neurônios POMC/CART e inibindo a fome (WISSE *et al.*, 2001).

A grelina, um hormônio orexígeno produzido principalmente pelo estômago, está aumentado, com o objetivo de ter um possível efeito na inibição da degradação proteica e neutralização da anorexia. Contudo, esse aumento da grelina, provavelmente está relacionado a uma resposta endócrina chamada “resistência à grelina” (ARGILÉS *et al.*,

2017, SHERIFF *et al.*, 2012, REANO; GRAZIANI; FILIGHEDDU, 2014). Apesar da ativação da grelina, as vias anorexígenas são mais induzidas em relação às orexígenas, diminuindo a ingestão alimentar pela inativação da fome (ARGILÉS *et al.*, 2014).

Além de todas as alterações bioquímicas, os pacientes com câncer podem experimentar alterações na percepção do cheiro e do sabor das comidas (McGREEVY *et al.*, 2014.), contribuindo para uma mudança na dieta. Os efeitos colaterais produzidos pela terapia (PRADO *et al.*, 2011), obstrução intestinal produzida por um tumor e fatores psicológicos também podem alterar a ingestão alimentar (OBERHOLZER *et al.*, 2013), sendo um aliado para a acentuação da anorexia.

1.5 Apoptose

Apoptose é um processo fisiológico de morte celular programada, coordenado pela família de proteínas caspases (ZIMMERMANN; GREEN, 2001), e é responsável por promover alterações morfológicas a nível celular, tais como: picnose nuclear, fragmentação do DNA e condensação da cromatina, destruição do citoesqueleto, bolha de membrana e, eventualmente, a formação de corpos apoptóticos de membrana, que são fagocitados por macrófagos e outras células sem promover resposta inflamatória (YUAN; LIPINSKI DEGTREV, 2003). Este evento biológico tem papel importante na função imunológica, na renovação de tecidos, na eliminação de células danificadas, aberrantes ou prejudiciais (THOMPSON, 1995).

Há duas vias de apoptose. A via extrínseca, onde não há dependência da mitocôndria e é ativada pelas proteínas da família do receptor 1 dos receptores de morte da superfície celular CD95 (Apo-1 ou Fas) / TRAIL / fator de necrose tumoral (TNF), localizadas na membrana plasmática (WALCZAK; KRAMMER, 2000). A outra via é a intrínseca, e é ativada pelas caspases iniciadoras. O TNF- α ativa a caspase 8 (LI *et al.*, 1998a; SUN *et al.*, 1999). Já o estresse intracelular leva a liberação de citocromos c da mitocôndria danificada. Quem induz a liberação é a proteína pró apoptótico BAX presente no citosol (WALCZAK; KRAMMER, 2000). A mesma, ao ser ativada pelo supressor de tumor P53 (KLEE; PIMENTEL-MUIÑOS, 2005, TEODORO *et al.*, 2006) oligomeriza-se na membrana mitocondrial. Depois disso, o citocromo C se liga à molécula adaptadora APAF-1, gerando a ativação da caspase 9 (WALCZAK; KRAMMER, 2000). Tanto a caspase 8, quanto a caspase 9 induzem a ativação de

outras caspases, como a 3, 6 e 7 (SIU; ALWAY, 2009). A partir disso, iniciam-se as alterações morfológicas e bioquímicas associadas à apoptose (WALCZAK; KRAMMER, 2000). A caspase 3 possui uma função proteolítica na quebra da estrutura do complexo miofibrilar da actomiosina, que é uma etapa inicial importante na degradação proteolítica de proteínas miofibrilares pelo UPS (SIU; ALWAY, 2009).

A proteína BCL-2, presente na membrana mitocondrial, no envelope nuclear e na membrana do retículo endoplasmático é um inibidor da apoptose pois preserva a integridade da membrana mitocondrial, dessa forma, impede a oligomerização de BAX na membrana mitocondrial, impedindo a liberação de moléculas adaptogênicas da mitocôndria. BCL-2 também inativa a ação de caspases iniciadoras, como a caspase 2, que atua na apoptose independente da liberação de citocromo c (TZIFI *et al.*, 2012).

Além disso, BCL-2 age diretamente bloqueando a liberação do citocromo c, e assim, impedindo a ativação de APAF-1 e caspase-9 (TZIFI *et al.*, 2012). No retículo endoplasmático, BCL-2 regula os níveis intracelulares de cálcio, que também afetam a apoptose (KHEMTEMOURIAN *et al.*, 2006; SIMONEN; KELLER; HEIM, 1997). É possível que a ação antiapoptótica de BCL-2 e BCL-XL seja convertida em pró-apoptótica quando essas proteínas são clivadas por caspases após o início da apoptose (BELLOWS *et al.*, 2000).

Em pacientes com caquexia associada ao câncer, a degradação muscular também ocorre devido à apoptose de células musculares. Van Royen *et al.*, 2000 sugere que o emagrecimento muscular que acompanha a caquexia do câncer pode estar ligado a um fenômeno apoptótico pelo qual as células do músculo perdem não apenas proteínas, mas também DNA. Microscopicamente, as células musculares desses pacientes apresentam condensação e marginalização da cromatina e núcleos apoptóticos, que são alterações morfológicas características da apoptose, enquanto bioquimicamente é possível notar níveis elevados de P53 e de caspase 8 e 9 (CASTRO *et al.*, 2019). Seguindo este caminho, observou-se em pacientes caquéticos com câncer gastrointestinal um aumento significativo de fragmentação no DNA muscular (BUSQUETS *et al.*, 2007).

1.6 Estresse oxidativo

O corpo produz energia através do metabolismo oxidativo: o oxigênio é reduzido,

quebram-se as ligações covalentes de glicose, liberando gás carbônico, água e energia. A maioria desses compostos são benéficos, contudo, menos de 5% deles podem ser tóxicos para a célula se sua concentração aumentar (SOSA *et al.*, 2013). O elétron do oxigênio pode ser parcialmente reduzido, gerando as espécies reativas de oxigênio (EROs) (SILVA; JASIULIONIS, 2014), que podem ser definidas como uma molécula altamente reativa, que possui número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1990, HALLIWELL, 1992). As principais EROs encontrados na maioria dos tecidos são o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH) (DROGE, 2002). As principais enzimas envolvidas na geração de EROs em condições fisiopatológicas são a fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) e a xantina oxidase (XO) (ÁBRIGO *et al.*, 2018), e as fontes externas de EROs são a radiação ultravioleta, os poluentes ambientais e o exercício físico (SOSA *et al.*, 2013). O sistema antioxidante é formado pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (GPx) (ZELKO; MARIANI; FOLZ, 2002), e também podem ser obtidos a partir da dieta pelas vitaminas C, E, A, do ácido úrico, do ácido lipóico, da glutathione e dos metabólitos de polifenol (YOSHIDA *et al.*, 2003).

As EROs são produzidas pelas mitocôndrias, pelo retículo sarcoplasmático e pelo sarcolema. Quando comparado com outros tecidos, o músculo esquelético possui elevado número de mitocôndrias e, portanto, a contribuição dessa organela para o estresse oxidativo é muito relevante (ÁBRIGO *et al.*, 2018). As EROs são importantes pois estão envolvidas nos processos de regeneração, reparo, sinalização intercelular, fagocitose (MANTOVANI *et al.*, 2003) e na biogênese mitocondrial durante o exercício (ADHIHETTY *et al.*, 2003). Contudo, o aumento destas, de forma crônica satura, o mecanismo das espécies antioxidantes (SOSA *et al.*, 2013) ocasionando o estresse oxidativo, que ao perder o equilíbrio redox normal das células, pode gerar dano oxidativo aos lipídios, no DNA e prejudicar a funcionalidade das estruturas celulares (MECOCCI *et al.*, 1999).

O estresse oxidativo em pacientes com câncer é resultado dos níveis elevados de EROs e níveis reduzidos de enzimas antioxidantes (BARREIRO *et al.*, 2005, MANTOVANI *et al.*, 2003), e diversos são os mecanismos para que isso ocorra: a) redução da ingestão alimentar devido aos sintomas como anorexia, náuseas e vômitos com fornecimento inadequado de nutrientes, incluindo antioxidantes; b) alterações

metabólicas, particularmente do metabolismo da glicose, que não permite uma adequada síntese de compostos redutores (MACCIÒ *et al.*, 2008); c) inflamação crônica relacionado a uma ativação não específica do sistema imunológico com uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que levam ao aumento da produção de EROs (MANTOVANI *et al.*, 1998); d) o uso de drogas antineoplásicas tais como agentes alquilantes e particularmente cisplatina, que são capazes para produzir um excesso de ROS (WEIJL; CLETON; OSANTO, 1997); e) os pacientes com câncer ainda apresentam níveis aumentados de UCPs, que pode causar o desacoplamento da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, tendo como consequência a perda do potencial da membrana da mitocôndria e aumento o nível de EROs produzidos por ela (SANCHIS *et al.*, 1998, BING *et al.*, 2000, BUSQUETS *et al.*, 2005, COLLINS *et al.*, 2002).

As EROs são capazes de ativar vias catabólicas, tais como NF-κB, que superexpressam o MuRF-1 e a atrogina-1 (POWERS; KAVAZIS; DERUISSEAU, 2005). Estes regulam o UPS no músculo esquelético contribuindo assim para a degradação muscular (GOMES-MARCONDES; TISDALE, 2002, ÁBRIGO *et al.*, 2018). Inibem também a ativação da via PI3K-Akt, produzindo efeito mais prejudicial ou acelerando o dano muscular nestes pacientes (PAPACONSTANTINO, 2009, BASHAN *et al.*, 2009, ÁBRIGO *et al.*, 2018). Por fim, as EROs também são capazes de repercutir o processo inflamatório, estimulando a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (KIM *et al.*, 2009, PRABHAKAR, 2013), além de aumentar os níveis de p53, fator indutor da apoptose (REUTER *et al.*, 2010)

2 TRATAMENTO

Até o momento não existe uma diretriz de tratamento padrão da caquexia do câncer. O que pode ser dito é que o tratamento é mais efetivo quando iniciado no estágio de pré-caquexia (LAVIANO; LAZZARO; KOVERECH, 2018). Os resultados esperados são: melhora da massa magra, diminuição do GER, melhora da fadiga, da anorexia, da qualidade de vida, do desempenho e redução das citocinas inflamatórias (DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011).

A caquexia do câncer é uma complicação multifatorial resultante de alterações

no sistema nervoso e anormalidades metabólicas, devido à subprodutos tumorais, liberação de citocinas, comorbidades e fatores psicológicos (MANTOVANI *et al.*, 2004). Por isso, diversas abordagens e produtos podem ser usados na tentativa de reverter o quadro, como os alimentos fortificados, suplementos, suporte nutricional enteral ou parenteral, tratamentos farmacológicos, exercícios físicos e acompanhamento psicológico (RIVADENEIRA *et al.*, 1998, SADEGHI *et al.*, 2018).

Uma recente revisão publicada por Argilés *et al.*, (2019), mostrou que nos últimos anos a combinação das drogas, nutracêuticos e exercício físico vêm sendo a abordagem terapêutica que demonstra melhores resultados na reversão/prevenção da caquexia em pacientes com câncer. As drogas mais promissoras são os agonistas de grelina, os beta-bloqueadores, os agonistas beta-adrenérgicos, os agonistas de receptores de andrógenos e os peptídeos anti-miostatina. O exercício físico, em conjunto com as demais intervenções demonstra aumento da qualidade de vida, aumento de massa corporal, da força, da função muscular do ombro, aumento da distância de caminhada de seis minutos e aumento do número de repetições de flexões de braço.

3 POLIFENÓIS

Como a ingestão de nutrientes por si só não é suficiente para reverter ou impedir o declínio nutricional, os suplementos dietéticos com propriedades anti inflamatórias podem ser benéficos (McCARTHY, 2003). Os fitoquímicos, entre eles os polifenóis, têm se tornado muito importante devido aos seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante e antibacteriano, tendo papel crucial na diminuição de doenças como o câncer, doenças cardíacas e diabetes (MARQUES; MARKUS; MORRIS, 2009, SOUZA; VIEIRA; PUTTI, 2018, WOLFE *et al.*, 2008, LIU, 2013).

Os polifenóis são um grupo de compostos naturais que possuem em sua estrutura um ou mais anéis aromáticos e um ou mais grupos hidroxilas. São produtos secundários do metabolismo das plantas, e atuam na reprodução, crescimento, defesa e ainda conferem coloração às mesmas (LIU, 2004). É um termo coletivo para vários subgrupos de compostos fenólicos (TSAO, 2010), que podem ser divididos em: ácidos fenólicos, estilbenos, flavonóides, lignanos, cumarinos e taninos (LIU, 2013). Os

diferentes subgrupos de polifenóis diferem em estabilidade, biodisponibilidade e funções fisiológicas relacionadas à saúde humana (TSAO, 2010). Mais de 8.000 estruturas de polifenóis são conhecidas atualmente, e já foram identificadas mais de 4.000 flavonóides (HARBORNE; WILLIAMS, 2000, BRAVO, 1998, CHEYNIER, 2005).

Os ácidos fenólicos podem ser dividido em ácidos hidroxibenzoicos (ácido gálico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido protocatecuico, ácido vanílico, ácido siríngico) e ácido hidroxicinâmicos (p-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido sinápico). Os estilbenos são divididos em resveratrol e pterostilbeno. Os flavonóides tem como subdivisão os flavonóis (quercetina, kaempferol, miricetina), as flavonas (apigenina, luteolina), os flavonóides/catequinas (catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina), as flavanonas (hesperidina, naringenina), as antocianidinas (cianidina, pelargonidina, delfinidina, malvidina) e os isoflavonóides (genisteína, daidzein). Os lignanos são subdivididos em secoisolariciresinol e matairesinol. Os cumarinos são divididos em cumarina e varfarina. E os taninos em taninos hidrolisáveis e taninos condensados (proantocianidinas) (LIU, 2013).

A biossíntese dos flavonóides começa pela desaminação do aminoácido fenilalanina em ácido cinâmico, através da fenilalanina amônia liase. O ácido cinâmico é oxidado em ácido 4 cumárico por meio do cinamato 4 hidroxilase. O ácido 4 cumárico catalisa a síntese de 4 coumaroil-CoA em CoA ligase. Uma molécula de éster de CoA condensa-se através da chalcona sintase com 3 moléculas de malonil-CoA, originando a molécula chalcona. A chalcona origina os diferentes tipos de polifenóis através das enzimas isomerase, hidroxilase, óxido redutase, glicosiltransferase, metiltransferase e aciltransferase (VEITCH; GRAYER, 2011, IWASHINA, 2015).

As principais frutas e hortaliças fontes de polifenol consumidas no Brasil são: banana, abacaxi, laranja, mamão, manga, tangerina, batata, brócolis, cebola, cenoura, repolho e tomate (FALLER, FIALHO, 2009). As frutas e hortaliças em geral fornecem os polifenóis da dieta, além do café, das uvas e vinhos, do aipo, das linhaças, dos chás, do cacau e da soja (ROSS; KASUM, 2002). Contudo, o teor de polifenóis nos alimentos pode variar conforme a região geográfica de plantio, a variação à exposição da luz solar, o método de cultivo e fertilização aplicados (FALLER; FIALHO, 2009).

Em camundongos com papilomavírus humano tratados com curcumina e rutina, verificou-se que esses polifenóis foram capazes de evitar a perda de massa muscular

por meio da regulação negativa de NF- κ B (COSTA *et al.*, 2017). Siddiqui *et al.*, (2009), demonstrou em camundongos com câncer de cólon tratados curcumina, a inibição das atividades do complexo proteassoma e redução da expressão de ubiquitinas ligases do músculo (atrofina-1 e MURF-1). Camargo *et al.*, (2012) administrou naringina em camundongos com carcinossarcoma Walker 256 e verificou diminuição dos níveis de citocinas pró inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além da regressão tumoral completa em dois ratos.

Os polifenóis são altamente abundantes na dieta e vários estudos *in vitro* e em camundongos mostraram o papel protetor desses compostos na reversão/prevenção da caquexia associada ao câncer. Por isso, o entendimento da via de atuação dos polifenóis na doença é crucial para a compreensão da perda de peso, que diminui a qualidade de vida e sobrevida do paciente, e pode diminuir a tolerância aos tratamento de quimioterapia e radioterapia (ARNESON; DOLES, 2019, TISDALE, 2001; SIDDIQUI *et al.*, 2020). Sendo assim, o objetivo desta revisão é compilar e discutir os achados clínicos e os mecanismos moleculares encontrados nos estudos realizados em pacientes com caquexia associada ao câncer e que usaram ou incluíram em sua intervenção os polifenóis como estratégia de atenuar ou reverter a doença.

4 MÉTODOS

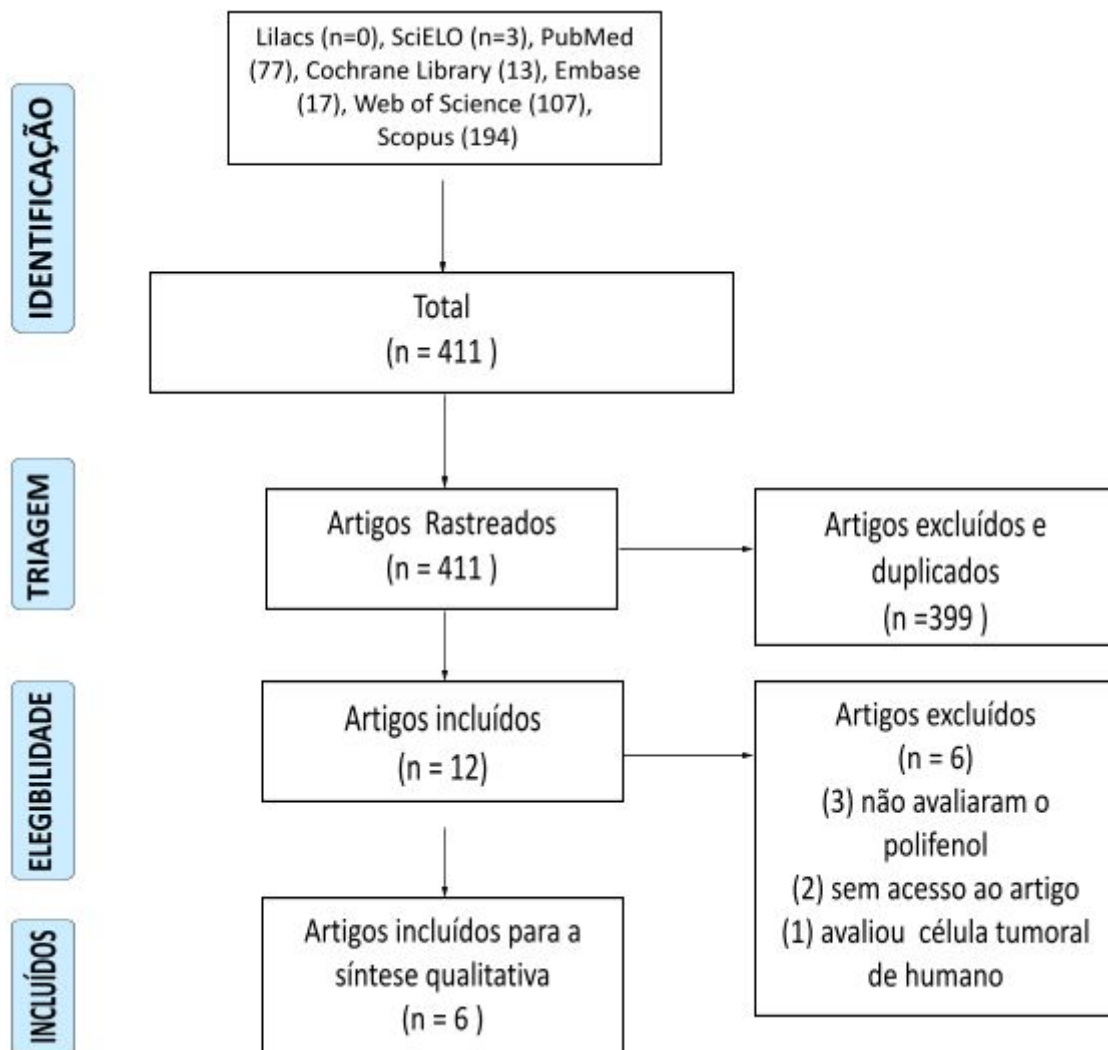
As bases de dados utilizadas para selecionar os artigos foram: Lilacs, SciELO, Pubmed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Scopus. Elegeu-se como critérios de inclusão dos artigos: 1- estudos clínicos em humanos; 2-avaliar a caquexia associada ao câncer; 3-suplementar e analisar o efeito do polifenol isolado ou associado a outros compostos. Os critérios de exclusão foram: 1- artigos que suplementaram polifenol mas não avaliaram sua eficácia; 2: artigos que avaliaram apenas as células tumorais de humanos; 3: artigos em que o acesso do conteúdo na íntegra não foi possível. Os descritores usados foram os seguintes: (wasting disease OR wasting syndrome OR cachexia OR muscle waste) AND (neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR neoplasias OR neoplasia OR malignant tumor) AND (polyphenols OR flavonoids OR flavonols OR flavones OR anthocyanidin OR phenolic acid OR flavanols OR proanthocyanidin OR flavanones OR isoflavones OR lignans OR catechi* OR curcumin* OR stilbenes OR hydroxycinnamic acids OR cinnamic acid OR

hydroxybenzoic acid OR benzoic acid OR kaempferol OR quercetin OR myricetin OR resveratrol OR epicatechin OR epigallocatechin). A data da última pesquisa foi feita no dia 13/12/2020.

5 RESULTADOS

De acordo com o método de pesquisa citado acima e exemplificado na imagem 1, foram encontrados 411 artigos no total, sendo 0 na base Lilacs, 3 na SciELO, 77 na PubMed, 13 na Cochrane Library, 17 na Embase, 107 na Web of Science e 194 na Scopus. Depois de retirar os artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão e os repetidos, sobraram 12 estudos em humanos. Destes, 4 foram excluídos pois estavam fora dos critérios estabelecidos - três realizavam a suplementação de polifenol nos pacientes, mas o objetivo final era avaliar a eficácia de outros medicamentos ofertados (MANTOVANI *et al.*, 2008, TANCA *et al.*, 2009, MADEDDU *et al.*, 2012); e um adicionava o extrato de chá verde na amostra de sangue dos pacientes, caracterizando-se como estudo *in vitro* e não *in vivo* (SUZUKI *et al.*, 2012). Tentou-se entrar em contato com os autores de outros 2 estudos a fim de conseguir acesso aos artigos, mas nenhuma resposta foi obtida e por isso os estudos foram excluídos. Os seis artigos incluídos foram publicados entre os anos 2004 e 2016. Destes, três artigos usaram o método não controlado antes-depois, um artigo utilizou o método controlado randomizado duplo cego, um usou o método controlado randomizado e um o método randomizado retrospectivo. As populações estudadas apresentaram 21 diferentes tipos de câncer. Os polifenóis foram ofertados por fonte alimentar, em pó, por comprimido e por cápsula. As doses conhecidas variaram de 50mg a 8g, contudo, um dos estudos (Kapoor *et al.*, 2016) não informou a quantidade total de polifenóis ofertada.

IMAGEM 1: MÉTODO E RESULTADOS DA PESQUISA



Os estudos analisaram parâmetros antropométricos e de composição corporal pelo Índice de Massa Corporal (IMC), peso, circunferência do braço médio-superior, espessura de dobras cutâneas, pela densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) e pela bioimpedanciometria. A força muscular foi observada pelo teste de preensão pelo dinamômetro. Também foi calculado o gasto energético em repouso pela calorimetria indireta. A inflamação foi avaliada pelos níveis de NF- κ B, IL-6, ActA e TNF- α ; a qualidade de vida pelos questionários EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), EQ-5D (*EuroQol 5 Dimensions*), pelo inventário de sintomas de fadiga multidimensional - Short Form e pela escala ECOG. O apetite foi avaliado pela escala visual analógica e leptina. O estado nutricional foi avaliado pela história alimentar,

recordatório alimentar de dois dias e 24 horas, pelo Questionário de Frequência Alimentar do Estudo de Migrantes Indianos (IMS-FFQ) e pelo questionário de Avaliação Global Subjetiva Gerada pelo Paciente (PG-SGA). O nível de atividade física foi analisado pelo Questionário de Atividade Física do Estudo de Migrantes Indianos (IMS-PAQ) e pelo equivalente metabólico MET. As espécies reativas de oxigênio foram analisadas pelo teste de Fort e pelos níveis de GPx. A apoptose foi verificada pela quantificação das células apoptóticas, da expressão de P53, pelos níveis de BAX e BCL-2 e pela fragmentação de DNA das células.

Conforme descrito na Tabela 1, a partir dos estudos clínicos analisados, os compostos fenólicos, isolados ou associados a outros métodos de intervenção, foram capazes de aumentar a massa muscular, a gordura corporal, o peso, o consumo de energia e macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídeos), o apetite, os níveis de leptina, a qualidade de vida (pelos questionários EORTC-QCQ-C3 e ED-5D(vas)), a apoptose de células cancerosas e os níveis de P53 e BAX. Ainda diminuíram os níveis de NF- κ B, de ActA, de IL-6, de TNF- α , de BCL-2, das espécies reativas de oxigênio, diminuem a fadiga e a dor (efeito encontrado no grupo intervenção e placebo), e o gasto energético em repouso. Um estudo mostrou diminuição do tecido adiposo e muscular no grupo intervenção. Nenhuma mudança significativa foi observada na força de preensão, nos níveis de GPx, na circunferência do braço médio-superior, nos níveis de atividade física através do MET, no estado de saúde global, no funcionamento social e na avaliação subjetiva global no grupo intervenção (EMANUELE *et al.*, 2016, MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006, HE *et al.*, 2011, KAPOOR *et al.*, 2016, PARSONS *et al.*, 2016).

TABELA 1: RESULTADOS DOS ARTIGOS ANALISADOS

Autor/Ano/País	População	Local do tumor	Tipo de Estudo	Duração	Intervenção	Controle	Resultados Significativos da Suplementação com Polifenol no Grupo Intervenção
Emanuele <i>et al.</i> , (2016), Itália	n = 20, idade média: 61 ± 8 anos	Cabeça e Pescoço	Não Controlado Antes-Depois	3 meses	50 mg de baicalina/dia	-	<p>↑ massa magra</p> <p>↓ NF-κB e Acta</p>
Mantovani <i>et al.</i> , (2004), Itália	n = 14 pacientes, idade média: 58,2 ± 9,0	Diferentes Localizações	Não Controlado Antes-Depois	4 meses	400 mg de polifenóis + coquetel de medicamentos	-	<p>↑ peso e massa muscular</p> <p>↑ apetite e leptina</p> <p>↑ qualidade de vida (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D(indice), EQ-5D(vas))</p> <p>↓ fadiga</p> <p>↓ estresse oxidativo (EROs)</p> <p>↓ inflamação (TNF-α e IL-6)</p>
Mantovani <i>et al.</i> , (2006), Itália	n = 39 pacientes, idade média: 58,9 ± 9,1	Diferentes Localizações	Não Controlado Antes-Depois	4 meses	400 mg de polifenóis + coquetel de medicamentos	-	<p>↑ peso e massa muscular,</p> <p>↑ apetite e leptina,</p> <p>↑ qualidade de vida (EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D(vas))</p> <p>↓ fadiga</p> <p>↓ inflamação (TNF-α e IL-6)</p>
He <i>et al.</i> , (2011), China	n = 126 (63 intervenção /63 placebo)	Colorretal	Controlado Randomizado Duplo Cego	10 a 30 dias	360 mg de curcuma/ 3x/dia	Placebo 3x/dia	<p>↑ do peso</p> <p>↑ apoptose de células cancerosas e da expressão tumoral de P53 e de BAX</p> <p>↓ da expressão de BCL-2 no tecido tumoral</p> <p>↓ inflamação (TNF-α)</p>
Kapoor <i>et al.</i> ,	n = 63	Diferentes	Controlado	6	isoflavona e	Aconselhament	↑ gordura corporal

(2016), Inglaterra	(17 intervenção, idade média: 44,0 ± 13,2/15 controle, idade média: 47,8 ± 14,7)	Localizações	Randomizado	meses	lignana (dpse não informada) + aconselhament o nutricional	o nutricional e de atividade física	↑ consumo de energia e macronutrientes ↑score do apetite manutenção do peso ↓fadiga
Parsons <i>et al.</i> , (2016), Canadá	n = 66 (44 no grupo controle, idade média: 63,2 ± 1,3/ 22 no grupo intervenção, idade média: 63,8 ± 2,2)	Pâncreas	Randomizado Retrospectivo	2 meses	8 g de curcumina/dia	Tratamento padrão	↓ da massa magra e da massa gorda

NF-κB: fator nuclear kappa B; **Acta**: Ativina; **EROs**: Espécies Reativas de Oxigênio; **IL-6**: Interleucina-6; **TNF-α**: Fator de Necrose Tumoral Alfa; **GER**: Gasto Energético em Repouso; **P53**: Proteína de Tumor; **BCL-2**: Linfoma de Células B2; **EORTC-QLQ-C30**: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; **EQ-5D**: EuroQol 5 Dimension

6 DISCUSSÃO

A suplementação de polifenol foi eficaz na redução dos níveis da citocina inflamatória TNF- α , (MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006, HE *et al.*, 2011) e a suplementação com um mix de polifenóis, junto com outros medicamentos, reduziu os níveis de IL-6 (MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006). Zhang; Tsao (2016), confirmam estes dados, sugerindo que os polifenóis reduzem a inflamação, pois suprimem as transduções de sinalização das citocinas pró-inflamatórias. Em um modelo de camundongos com adenocarcinoma do cólon, o agravamento da caquexia do câncer foi parcialmente atribuído ao aumento de TNF- α e IL-6, que tem expressão controlada por NF- κ B (ZHOU *et al.*, 2003). É possível notar que ambas citocinas ativam a via de sinalização NF- κ B, sendo esta responsável pela proteólise do músculo esquelético por meio do UPS (PHILLIPS; LEEUWENBURGH, 2005, PATEL; PATEL, 2017, TISDALE, 2001, NARSALE; CARSON, 2015. Além disso, a hiperativação de IL-6 inicia a via JAK/STAT3 que induz a perda de músculo em camundongos. Foi visto que somente a ativação de STAT3 é suficiente para induzir a perda muscular *in vivo* e *in vitro* e que a inibição desta molécula pode ser uma abordagem mais poderosa do que a inibição de várias citocinas (BONETTO *et al.*, 2012). Velázquez *et al.*, (2014) mostrou que a suplementação oral de quercetina (25 mg/kg) diminuiu a produção de IL-6 em camundongos caquéticos, independentemente da carga tumoral, reduzindo os níveis fosforilados de STAT3 no músculo esquelético.

Os polifenóis reduziram diretamente os níveis de NF- κ B (EMANUELE *et al.*, 2016), o que pode ter contribuído com a diminuição dos níveis de ActA encontrado no estudo de Emanuele *et al.*, (2016). Wamsley *et al.*, (2015) demonstrou que a molécula ActA promove a caquexia, e é positivamente regulada pelo NF- κ B, ou seja, a sinalização aumentada de NF- κ B em pacientes com câncer gástrico implica na iniciação e progressão da caquexia associada ao câncer (RHOADS *et al.*, 2010). De acordo com Loumaye *et al.* (2015) as concentrações plasmáticas de ActA em pacientes caquéticos é 40% maior do que em pacientes não caquéticos. Deste modo, com a supressão dos níveis de NF- κ B, diminui-se indiretamente os níveis de ActA, e por consequência a proteólise muscular (EMANUELE *et al.*, 2016), aumentando a massa magra (MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006), visto que a relação entre o aumento de massa magra e a diminuição dos níveis NF- κ B e ActA é negativa

(EMANUELE *et al.*, 2016). O NF- κ B também desencadeia a perda de RNA mensageiro (RNAm) da proteína MyoD (GUTTRIDGE, 2000). Sendo assim, com a diminuição dos níveis de NF- κ B, tende-se a crer que há diminuição indireta da perda de MyoD e então um aumento na diferenciação das células musculares. Em recente revisão (Francaux; Deldicque, 2018), os autores constataram que os polifenóis têm potencial para prevenir perda de massa muscular por meio da regulação negativa de NF- κ B, fato também observado no estudo de Costa *et al.*, (2017). Wyke; Russell; Tisdale, (2004) mostraram que em miotubos murinos, o resveratrol atenuou significativamente a degradação de proteínas do músculo esquelético pela regulação negativa de NF- κ B e de PIF, e em camundongos portadores do tumor MAC16, diminuiu a perda de peso e reduziu a degradação de proteínas no músculo sóleo, também pela regulação negativa de NF- κ B. Esses dados sugerem que os agentes que inibem a ativação do NF- κ B podem ser úteis para o tratamento da perda de massa muscular na caquexia do câncer. Em oposição, Velázquez *et al.*, (2014), ao suplementar quercetina em camundongos caquéticos, não verificaram alterações significativas de NF- κ B.

Diante de evidências que constataam presença de associação entre a perda de peso nos pacientes caquéticos com a diminuição da sobrevida (SOLHEIM *et al.*, 2013), a preservação da massa corporal é um dos desfechos desejados no combate à caquexia. Sabe-se que a citocina inflamatória TNF- α ativa a proteína quimiotática (MCP-1), responsável por recrutar macrófagos ativos no tecido adiposo; depois de recrutados, os macrófagos induzem a secreção de IL-6 e de mais TNF- α , e estas induzem a lipólise ao ativar HSL (HAN *et al.*, 2018). Após suplementação de um mix de polifenóis em pacientes caquéticos, o aumento do tecido adiposo (KAPOOR *et al.*, 2016) pode ser explicado pelo estudo de Patel; Patel (2017), que mostra a relação positiva entre TNF- α e a diminuição do tecido adiposo. Ardévol *et al.*, (2000) mostraram que em células 3T3-L1, as procianidinas afetaram o metabolismo lipídico pela redução nos níveis do RNAm de HSL, enquanto nenhuma alteração foi vista a partir da catequina e epicatequina. Já em adipócitos de humanos com caquexia do câncer, os efeitos lipolíticos das catecolaminas e do peptídeo natriurético aumentaram de 2 a 3 vezes, e esse efeito foi contrabalançado pela inibição da enzima HSL (AGUSTSSON *et al.*, 2007). Fouladiun *et al.*, (2005) mostrou que a redução de tecido adiposo pode anteceder a perda muscular na caquexia do câncer (FOULADIUN *et al.*, 2005) e que nesses casos, o tratamento precoce de anti lipólise pode ser uma alternativa para

retardar ou prevenir a diminuição progressiva do peso (AGUSTSSON *et al.*, 2007). Apesar dos dados, nenhum dos estudos analisados nesta revisão avaliaram os níveis de HSL.

O hormônio leptina, secretado pelos adipócitos em proporção à massa gorda, diminui a ingestão de alimentos e aumenta o gasto de energia (SMIECHOWSKA *et al.*, 2010). Quando seus níveis estão baixos, o apetite aumenta, e o gasto energético diminui (ENGINEER; GARCIA, 2012). Como na caquexia do câncer há depleção do tecido adiposo, observa-se redução dos níveis de leptina em animais e em humanos (SUZIKI *et al.*, 2011, WERYNSKA *et al.*, 2009; SMIECHOWSKA, 2010), sugerindo que o aumento das citocinas pró inflamatórias seja um dos indutores da anorexia (BING *et al.*, 2001). Em ratos portadores de sarcoma, injeções intra-hipotalâmicas de antagonista do receptor de IL-1 foram relatadas estarem associadas à melhora na ingestão de alimentos (LAVIANO *et al.*, 2000). Em ratos com células de tumor de próstata foi visto que o aumento dos níveis de IL-1 esteve associado com o desenvolvimento de anorexia (PLATA-SALAMAN; ILYIN; GAYLE, 1998). Desta forma, o polifenol genisteína, diminuiu a anorexia por meio da modulação de IL-1, em camundongos com anorexia induzida por lipopolissacarídeos (TSUSHIMA; MORI, 2001). Após suplementação, apesar dos níveis séricos de leptina terem aumentado, os pacientes aumentaram significativamente o apetite (Mantovani *et al.*, 2004, Mantovani *et al.*, 2006) e o consumo de energia, carboidratos, proteínas e lipídios (Kapoor *et al.*, 2016), o que pode ser explicado pela capacidade dos polifenóis de inibirem os níveis das citocinas inflamatórias causadoras de anorexia.

Embora um dos artigos analisados nesta revisão (Mantovani *et al.*, 2006) não tenha encontrado relação entre a fadiga e outras variáveis (estado de desempenho, apetite, força de preensão e níveis de IL-6, TNF- α , leptina, EROs e GPX), há evidências na literatura indicando que o aumento de citocinas inflamatórias podem agravar a fadiga (Bower *et al.*, 2009). Um estudo que avaliou 46 pacientes com câncer terminal, mostrou que o nível de IL-6 foi significativamente maior em pacientes com fadiga clínica do que naqueles sem fadiga (INAGAKI *et al.*, 2008). O aumento da citocina TNF- α também está relacionada com o aumento da fadiga no câncer de mama (KURZROCK, 2001). Desta forma, de acordo com Davis *et al.*, (2007), após lesão muscular induzida por exercício excêntrico, a curcumina reduziu significativamente a fadiga em camundongos e essa diminuição está associada à redução dos níveis de

IL-6 e TNF- α no músculo sóleo. A curcumina atenuou a fadiga crônica em modelo murino de estresse por imersão em água, resultando na diminuição de TNF- α (GUPTA *et al.*, 2009). A redução significativa da fadiga também pode estar associada ao aumento do consumo de macronutrientes verificado nas pacientes com câncer caquético do estudo de Kapoor *et al.*, (2016).

Em grande parte dos estudos, além da suplementação com polifenóis, foram ofertadas outras intervenções como remédios, orientação nutricional e de atividade física. Os pacientes que aumentaram o consumo de macronutrientes, receberam junto com a suplementação a orientação nutricional, e esta combinação mostrou melhorar a qualidade de vida e estabilizar o peso corporal em casos de câncer avançado em cuidados paliativos (KAPOOR *et al.*, 2016). Visto que durante o tratamento do câncer, a dieta é um fator que o paciente sente que consegue controlar, a importância da ingestão adequada de alimentos é reconhecida. Uma explicação completa para o paciente e o cuidador é uma maneira de garantir o entendimento da prescrição, principalmente tratando-se de pacientes mais velhos que possuem hábitos alimentares bem estabelecidos (RAVASCO, 2015). Um outro estudo feito por Bourdel-Marchasson *et al.*, (2014) em pacientes com mais de 70 anos em risco de desnutrição durante a caquexia mostrou que o aconselhamento dietético precoce foi eficiente em aumentar a ingestão alimentar.

O aumento de peso verificado nos estudos de Mantovani *et al.*, (2004), Mantovani *et al.*, (2006), He *et al.*, (2011), podem ter resultado na melhora da qualidade de vida mostrado nos estudos de Mantovani *et al.*, (2004) e Mantovani *et al.*, (2006). A revisão sistemática de Wheelwright *et al.*, (2013) mostrou que 40% dos artigos analisados falavam sobre a relação entre a perda de peso e a qualidade de vida. Dentre estes, 85% dos artigos mostraram relação inversa entre a qualidade de vida e a perda de peso, ou seja, quanto maior a perda de peso, menor a qualidade de vida do paciente. A diminuição da dor verificada tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle no estudo de Kapoor *et al.*, (2016), também pode ter contribuído para o aumento da qualidade de vida. Ratos injetados com células cancerosas da próstata exibiram um aumento de IL-1 e dor óssea (ZHANG *et al.*, 2008), e o aumento do TNF- α foi correlacionado com a dor em ratas com tumor da tíbia (LIU, 2010). A curcumina em combinação com a insulina reduziu significativamente a dor neuropática e o nível de TNF- α em camundongos diabéticos (SHARMA *et al.*, 2006, SHARMA; CHOPRA;

KULKARNI, 2007). Genisteína melhorou a dor neuropática pela constrição crônica do nervo ciático e reduziu a super ativação de NF- κ B, IL-1 e IL-6 (VALSECCHI *et al.*, 2008). Alimentos ricos em polifenóis mostraram ser eficazes no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida em mulheres fibromiálgicas (MIRANDA *et al.*, 2017).

Dos estudos que analisaram o consumo de curcumina em pacientes com caquexia do câncer, o de He *et al.*, (2011) suplementou 360mg e mostrou aumento significativo do peso; e o de Parsons *et al.*, (2016) apesar de ter suplementado maiores doses (8g) do polifenol, constatou perda significativamente maior de gordura subcutânea e músculo no grupo tratado do que no controle não tratado. De tal forma, é importante notar que os pacientes do primeiro estudo eram portadores de câncer colorretal que apresentavam a doença principalmente no estágio I e II, em contrapartida, os pacientes do segundo estudo apresentavam câncer de pâncreas avançado. Tan *et al.*, (2009) descreveram que a maioria dos pacientes com câncer de pâncreas avançado perdem a massa corporal dos compartimentos de gordura e músculo conforme a doença evolui. O estudo de Siddiqui *et al.*, (2009) mostrou que uma dose de curcumina de 100mg/kg em camundongos com tumor de cólon MAC16 preveniu a perda de peso, enquanto doses de 250 mg/kg resultam em aproximadamente 25% de ganho de peso em comparação com os animais tratados com placebo. A curcumina inibe a atividade do complexo proteassoma e reduz a expressão de ubiquitina ligases específicas do músculo. Apesar dos resultados controversos, a curcumina oral pode resultar na prevenção e reversão da perda de peso (SIDDIQUI *et al.*, 2009). Além disso, o estudo de Parsons *et al.*, (2016) trata-se de um método retrospectivo e de acordo com o próprio autor, apesar dos critérios de inclusão e exclusão, pode ter ocorrido um risco de viés aumentado.

Até o momento, poucos estudos foram feitos sobre a apoptose nas células musculares e sobre a ação dos polifenóis nesse mecanismo, mas, sabe-se que a morte celular programada nos músculos deve ser evitada porque há diminuição do peso (VAN ROYEN *et al.*, 2000), e que o TNF- α medeia parcialmente a fragmentação do DNA do músculo esquelético durante a caquexia experimental associada ao câncer (CARBÓ, 2002), e que os níveis proteicos de P53 fosforilado, caspase 8 e 9 estão aumentados no músculo esquelético de pacientes com caquexia associada ao câncer gastrointestinal (CASTRO *et al.*, 2019). Já no tecido tumoral de pacientes caquéticos, He *et al.*, (2011) verificou aumento da quantidade de células apoptóticas, aumento da

expressão de P53 e da molécula BAX e diminuição de BCL-2. Em células leucêmicas, a curcumina também induziu a apoptose das células tumorais e aumentou os níveis de P53 (WILLIAM *et al.*, 2008). Em contrapartida, em células de câncer de mama humano, a curcumina aumentou a expressão de BAX, mas diminuiu a expressão de P53 e de BCL-2 (CHIU; SU, 2009). A suplementação de semente de açaí em camundongos com tumor Walker-256 que apresentavam caquexia diminuiu a carcinogênese pela redução do diâmetro e das massas tumorais (NASCIMENTO *et al.*, 2016), sendo a diminuição das células cancerosas benéfica para redução dos níveis séricos de TNF- α e melhora da perda de peso em pacientes caquéticos (HE *et al.*, 2011).

O estudo de Mantovani *et al.*, (2004) mostrou que junto com os demais medicamentos, os polifenóis foram eficazes na diminuição do estresse oxidativo, devido a capacidade de quelar íons metálicos e radicais livres (MISHRA, KUMAR; PANDEY, 2013), como exemplo, o galato de epicatequina acumula-se perto da molécula de DNA, captura o OH e preserva o papel do DNA (YOSHIOKA *et al.* 1996). Embora sejam estáveis e fortes antioxidantes, quando a molécula fenólica perde um elétron ou atua como agente redutor, torna-se um radical livre (KIVILOMPOLO; OBURKA; HYOTYLAINEN, 2007), e, quando presente em altas concentrações, tornar-se prejudicial à saúde (XU *et al.*, 2008). A distrofia muscular de Duchenne é marcada pelo estresse oxidativo e pela perda muscular. Após suplementar uma mistura de polifenóis do chá verde e seu principal polifenol, o galato de epigallocatequina em ratos mdx, foi visto diminuição de H₂O₂, contribuindo para a diminuição do estresse oxidativo (DORCHIES *et al.*, 2009). Um outro estudo realizado com camundongos mostrou que a quercetina retardou o aparecimento do adenocarcinoma pulmonar e aumentou o ganho de peso corporal não neoplásico em camundongos com estresse oxidativo tumoral, o ácido 5-cafeoilquínico mostrou efeitos semelhantes, mas em menor intensidade. A quercetina atuou como um antioxidante hepático e renal, enquanto o ácido cafeoilquínico 5 exerceu esse efeito apenas no rim (ALBRECHT; CITTADINI; SORIA, 2020). Em um modelo de camundongos que apresentavam inflamação do músculo esquelético, estresse oxidativo, alteração mitocondrial e atrofia muscular, foi visto que a atrofia relacionava-se com duas vias: a primeira estava ligada à ativação do NF- κ B e aumento da expressão da ubiquitina ligase, e a segunda era dependente da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) levando ao acúmulo de mitocôndrias danificadas e ativação da caspase 9 e 3. Concluiu-se que os polifenóis da uva

vermelha tiveram importante papel na melhora da função mitocondrial e na diminuição da ativação das caspases, permitindo diminuição da atrofia muscular (LAMBERT *et al.*, 2015). Um outro estudo suplementou um coquetel antioxidante ricos em catequinas, quercetina e vitamina C em camundongos portadores de tumor caquético do cólon 26. Os resultados foram: maior perda de peso e diminuição da sobrevida. Deste modo, a suplementação com este coquetel falhou em prevenir o aumento nos níveis plasmáticos de TNF- α e dano oxidativo sistêmico, atrofia do músculo esquelético e ativação do UPS. A hipótese é que o uso de quercetina e catequinas separadamente tem melhores efeitos na caquexia do câncer (ASSI *et al.*, 2016). Um outro coquetel antioxidante foi administrado em pacientes com longos tempos de inatividade, porém todos os indivíduos apresentaram descondicionamento muscular caracterizado por perda de força muscular e atrofia das fibras musculares, que não foi evitada com a suplementação com coquetel. Estes resultados destacam a complexidade dos mecanismos de equilíbrio redox (ARC-CHAGNAUD *et al.*, 2020).

O desequilíbrio energético, frequentemente descrito em pacientes com caquexia do câncer (BOSAEUS *et al.*, 2001), pode ser atribuído ao aumento do gasto energético em repouso, ao metabolismo do tumor e à diminuição da ingestão de energia (STAAL-VAN DEN BREKEL *et al.*, 1994, NORDHAUSEN *et al.*, 2016). A presença do tumor no hospedeiro contribui para o aumento do GER ao iniciar processos de desgaste corporal, como aumento das taxas de glicólise, glicogenólise, lipólise e proteólise (VANDER HEIDEN; CANTLEY; THOMPSON, 2009). O mecanismo para aumento da anorexia está relacionado aos fatores pró-inflamatórios liberados pelo tumor, que podem cruzar a barreira hematoencefálica e atuar no hipotálamo por meio de neurônios orexígenos e anorexígenos, alterando o apetite e o comportamento alimentar (GROSSBERG; SCARLETT; MARKS, 2010, MOLFINO *et al.*, 2017). Como os polifenóis mostraram eficácia na diminuição das citocinas inflamatórias (MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006, HE *et al.*, 2011, EMANUELE *et al.*, 2016) e por consequência, diminuem o catabolismo proteico (EMANUELE *et al.*, 2016, MANTOVANI *et al.*, 2004, MANTOVANI *et al.*, 2006), e a lipólise (KAPOOR *et al.*, 2016), indiretamente, podem ter contribuído para a diminuição do GER dos pacientes nos estudos de Mantovani *et al.*, (2004) e Mantovani *et al.*, (2006). Além disso, o custo energético de um tumor para o hospedeiro é alto, podendo variar de 100 a 1400 kcal/dia (FRIESEN; BARACOS; TUSZYNSKI, 2015). Desta forma, com o aumento da

apoptose nas células cancerosas verificado no estudo de He *et al.*, (2011), a massa tumoral diminui, podendo colaborar para a redução do gasto de GER.

6.1 Limitações do Estudo

A presente revisão da literatura possui algumas limitações importantes. A busca, seleção e avaliação dos artigos foram feitas por apenas uma autora. Apesar do criterioso método de seleção, poucos estudos foram encontrados e analisados, sendo que a maioria dos artigos publicados possuem amostra pequena e apenas dois dos seis artigos eram ensaios clínicos controlados e randomizados. A falta de padronização quanto à dose e ao meio de oferta do suplemento, aos diferentes métodos de avaliação corporal e de avaliação dos desfechos; assim como os diferentes tipos e estágios de câncer e a falta de controle de consumo de nutrientes, implica em dificuldades de comparar os resultados. Padronização da definição de caquexia associada ao câncer também é importante para melhor seleção dos pacientes.

7 CONCLUSÃO

A suplementação de polifenóis em pacientes com caquexia associada ao câncer tem demonstrado efeitos importantes no aumento do peso corporal, do tecido muscular e adiposo, na melhora da qualidade de vida e na inibição da anorexia. São eficazes principalmente na redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de NF- κ B, consequentemente, diminuindo a ativação do UPS. Apesar dos benefícios demonstrados. Até o momento, há poucos artigos clínicos publicados, e por isso algumas lacunas da literatura ainda precisam ser esclarecidas, como por exemplo, os mecanismos de atuação dos polifenóis na inibição da apoptose e na diminuição do estresse oxidativo no tecido muscular.

Para resultados fidedignos, encoraja-se a pesquisa neste assunto, contudo, alguns ajustes são interessantes. Metade dos estudos avaliados suplementou polifenol junto com outros compostos, o que dificulta reconhecer os reais resultados e benefícios dos polifenóis nos pacientes. Como o risco de viés pode afetar o resultado observado, estudos bem desenhados são necessários, deste modo, é preciso aperfeiçoar a qualidade metodológica, incluindo mais ensaios clínicos controlados e randomizados. Sugere-se que os futuros estudos foquem não apenas na mudança de variáveis, mas

que analisem a relação com os mecanismos moleculares. Por fim, nenhum estudo analisou os níveis de IL-1 e de HSL, e devido a sua importância na doença, sugere-se o estudo das mesmas.

Para a aplicação clínica, mais investigações são necessárias. Entretanto, com os dados disponíveis até o momento, os compostos fenólicos indicam potencial terapêutico contra a caquexia do câncer e acredita-se que as observações iniciais e preliminares são promissoras, indicando uma futura possibilidade de incluir os polifenóis na terapia multimodal no combate à caquexia. Se os testes futuros continuarem a apoiar os dados encontrados até o momento, pode-se abrir a possibilidade de tratar a perda muscular com uma intervenção que é acessível e barata, pois os fenólicos são baseados em fontes alimentares, são simples e de fácil administração e possuem baixa toxicidade.

8 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflito de interesse de qualquer natureza.

9 REFERÊNCIAS

1. ÁBRIGO, J. et al. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1–17, 2018.
2. ADHIHETTY, P. J. et al. Plasticity of Skeletal Muscle Mitochondria in Response to Contractile Activity. **Experimental Physiology**, v. 88, n. 1, p. 99–107, 2003.
3. AGUSTSSON, T. et al. Mechanism of Increased Lipolysis in Cancer Cachexia. **Cancer Research**, v. 67, n. 11, p. 5531–5537, 2007.
4. ALBRECHT, C.; CITTADINI, M. C.; SORIA E. A. Pharmacological Activity of Quercetin and 5 Caffeoylequinic Acid Oral Intake in Male Balb/c Mice with Lung Adenocarcinoma. **Archives of Medical Research**, v. 51, n. 1, p. 8–12, 2020
5. ARDÉVOL, A. et al. Changes in lipolysis and hormone-sensitive lipase expression caused by procyanidins in 3T3-L1 adipocytes. **International Journal of Obesity** v. 24, n. 3, p. 319–324, 2000.
6. ARGILÉS, J. M et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, 2014
7. ARGILÉS, J. M. et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 9–20, 2018.
8. ARGILÉS, J. M. et al. Novel targeted therapies for cancer cachexia. **Biochemical Journal**, v. 474, n. 16, p. 2663–2678, 2017.
9. ARGILÉS, J. M. et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. **European Journal of Translational Myology**, v. 29, n. 1, p. 1–10, 2019
10. ARNER, P. Insulin Resistance in Type 2 Diabetes - Role of the Adipokines. **Current Molecular Medicine**, v. 5, n. 3, p. 333–339, 2005.
11. ARNESON, P. C.; DOLES, J. D. Impaired Muscle Regeneration in Cancer-Associated Cachexia. **Trends in Cancer**, v. 5, n. 10, p. 579–582, 2019.
12. ASSI, M. et al. Antioxidant supplementation accelerates cachexia development by promoting tumor growth in C26 tumor-bearing mice. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 91, p. 204–214, 2016
13. BARREIRO, E. et al. Both oxidative and nitrosative stress are associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. **FEBS Letters**, v. 579, n. 7, p. 1646–1652,

2005.

14. BASHAN, N. et al. Positive and Negative Regulation of Insulin Signaling by Reactive Oxygen and Nitrogen Species. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 27–71, 2009.
15. BELLOWS, D. S. et al. Antiapoptotic Herpesvirus Bcl-2 Homologs Escape Caspase-Mediated Conversion to Proapoptotic Proteins. **Journal of Virology**, v. 74, n. 11, p. 5024–5031, 2000.
16. BING, C. et al. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. **Cancer Research**, v. 60, n. 9, p. 2405–2410, 2000.
17. BING, C. et al. Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y. **Journal of Neurochemistry**, v. 79, n. 5, 2001
18. BING, C. et al. Zinc- 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 8, p. 2500–2505, 2004.
19. BONETTO, A. et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism** v. 303, n. 3, p. 410-421, 2012
20. BOSAEUS, I. et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. **International Journal of Cancer**, v. 93, n. 3, p.380–383, 2001
21. BOURDEL-MARCHASSON, I. et al. Nutritional Advice in Older Patients at Risk of Malnutrition during Treatment for Chemotherapy: A Two-Year Randomized Controlled Trial. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, 2014.
22. BOWER J. E. Inflammation biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast cancer and prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 17, p.5534-5540, 2009
23. BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020
24. BRAVO, L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317–333, 1998

25. BROUSSARD, S. R. et al. IL-1 β Impairs Insulin-Like Growth Factor I-Induced Differentiation and Downstream Activation Signals of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor in Myoblasts. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 12, p. 7713–7720, 2004.
26. BRUERA, E. ABC of palliative care: Anorexia, cachexia, and nutrition. **Bmj**, v. 315, n. 7117, p. 1219–1222, 1997.
27. BUSQUETS, S. et al. Activation of UCPs gene expression in skeletal muscle can be independent on both circulating fatty acids and food intake. **FEBS Letters**, v. 579, n. 3, p. 717–722, 2005.
28. BUSQUETS, S. Apoptosis is present in skeletal muscle of cachectic gastro-intestinal cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 5, p. 614–618, 2007
29. CAMARGO, C. A. et al. Naringin inhibits tumor growth and reduces interleukin-6 and tumor necrosis factor α levels in rats with Walker 256 carcinosarcoma. **Anticancer Research**, v. 32, n. 1, p. 129-133, 2012
30. CASTRO, G. S et al. Human Cachexia Induces Changes in Mitochondria, Autophagy and Apoptosis in the Skeletal Muscle. **Cancer**, v. 11, n. 9, p. 1-17, 2019
31. CAO, D.-X. et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 72–77, 2010.
32. CARBÓ, N. et al. TNF- α is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle. **British Journal of Cancer**, v. 86, n. 6, p. 1012–1016, 2002.
- ARC-CHAGNAUD, C. Evaluation of an Antioxidant and Anti-inflammatory Cocktail Against Human Hypoactivity-Induced Skeletal Muscle Deconditioning. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. 71, p. 1- 31, 2020
33. CHEYNIER, V. Polyphenols in foods are more complex than often thought. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1, 2005.
34. CHIU, T. L.; SU, C.C. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF- κ Bp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 23, n. 4, p. 469-475, 2009
35. COLLINS, P. et al. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. **British Journal of Cancer**, v. 86, n. 3, p. 372–375, 2002.
36. COSTA, R. M. G. D. et al. HPV16 induces a wasting syndrome in transgenic

- mice: Amelioration by dietary polyphenols via NF- κ B inhibition. **Life Sciences**, v. 169, p. 11–19, 2017.
37. DAVIS, J. M. Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. **American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative**, v. 292, n. 6, p. 2168–2173, 2007
 38. DEMINE, S.; RENARD, P.; ARNOULD, T. Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. **Cells**, v. 8, n. 8, p. 795, 2019.
 39. DONOHOE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, p. 1–13, 2011.
 40. DORCHIES, O. M. et al (2009). Protection of dystrophic muscle cells with polyphenols from green tea correlates with improved glutathione balance and increased expression of 67LR, a receptor for (-)-epigallocatechin gallate. **BioFactors**, v. 35, n. 3, p. 279–294, 2009
 41. DROGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p.47–95, 2002
 42. DROTT, C.; PERSSON, H.; LUNDHOLM, K. Cardiovascular and metabolic response to adrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. **Clinical Physiology**, v. 9, n. 5, p. 427–439, 1989.
 43. ELLIOTT, B. et al. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. **Acta Physiologica**, v. 205, n. 3, p. 324–340, 2012.
 44. EMANUELE, E. et al. Baicalin supplementation reduces serum biomarkers of skeletal muscle wasting and may protect against lean body mass reduction in cancer patients: Results from a pilot open-label study. **Neuro Endocrinology Letters**, v. 37, n. 3, p. 213-216, 2016
 45. ENGINEER, D. R.; GARCIA, J. M. Leptin in Anorexia and Cachexia Syndrome. **International Journal of Peptides**, v. 2012, p. 1–13, 2012
 46. FALLER, A. L. K.; FIALHO, E. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 211–218, 2009.
 47. FEARON, K. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 8, p. 1124–1132,

2008.

48. FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, 2011.
49. FEIJÓ, F. D. M.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 74–77, 2011.
50. FLINT, T. R.; FEARON, D. T.; JANOWITZ, T. Connecting the Metabolic and Immune Responses to Cancer. **Trends in Molecular Medicine**, v. 23, n. 5, p. 451–464, 2017.
51. FOULADIUN, M. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. **Cancer**, v. 103, n. 10, p.2189-2198.
52. FRANCAUX, M.; DELDICQUE, L. Using polyphenol derivatives to prevent muscle wasting. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 21, n. 3, p. 159–163, 2018.
53. FRIEDMAN, J. M. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. **Nutrition Reviews**, v. 60, n. 10, p. 1-14, 2002
54. FRIESEN, D. E.; BARACOS, V. E.; TUSZYNSKI, J. A. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 12, n. 1, 2015.
55. GOMES-MARCONDES, M. C. C.; TISDALE, M. J. Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress. **Cancer Letters**, v. 180, n. 1, p. 69–74, 2002.
56. GROSSBERG, A. J.; SCARLETT, J. M.; MARKS, D. L. Hypothalamic mechanisms in cachexia. **Physiology & Behavior**, v. 100, n. 5, p. 478–489, 2010
57. GUPPY, M. et al. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. **Biochemical Journal**, v. 364, n. 1, p. 309–315, 2002.
58. GUPTA, A. et al. Curcumin, a polyphenolic antioxidant, attenuates chronic fatigue syndrome in murine water immersion stress model. **Immunobiology**, v. 214, n.1, p. 33–9, 2009.
59. GUTTRIDGE, D. C. NF-kappa B-Induced Loss of MyoD Messenger RNA: Possible Role in Muscle Decay and Cachexia. **Science**, v. 289, n. 5488,

p.2363–2366, 2000

60. HALLIWELL, B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. **Journal of Neurochemistry**, v. 59, n. 5, p. 1609–1623, 1992.
61. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. **Oxygen Radicals in Biological Systems Part B: Oxygen Radicals and Antioxidants Methods in Enzymology**, v. 186 p. 1–85, 1990.
62. HAN, J. et al. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2018
63. HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 481–504, 2000.
64. HASSELGREN, P.-O.; WRAY, C.; MAMMEN, J. Molecular Regulation of Muscle Cachexia: It May Be More Than the Proteasome. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 290, n. 1, p. 1–10, 2002.
65. HE, Z.-Y. et al. Upregulation of p53 Expression in Patients with Colorectal Cancer by Administration of Curcumin. **Cancer Investigation**, v.29, n. 3, p. 208–213, 2011
66. HINSLEY, R.; HUGHES, R. The reflections you get: an exploration of body image and cachexia. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 13, n. 2, p. 84–89, 2007.
67. HOTAMISLIGIL, G. K. S. et al. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF-alpha- and Obesity-Induced Insulin Resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665–670, 1996.
68. HYLINDER, A. et al. β -Adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. **European Journal of Cancer**, v. 36, n. 3, p. 330–334, 2000.
69. INAGAKI, M. et al. Plasma interleukin-6 and fatigue in terminally ill cancer patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 35, n. 2, p.153–161, 2008
70. IWASHINA, T. Contribution to Flower Colors of Flavonoids Including Anthocyanins: A Review. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 3, 2015.
71. JANIK, J. E. Interleukin 1 Increases Serum Leptin Concentrations in Humans. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 9, p. 3084–3086, 1997.

72. KALRA, P. R.; TIGAS, S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. **International Journal of Cardiology**, v. 85, n. 1, p. 125–132, 2002.
73. KAPOOR, N. et al. A Prospective Randomized Controlled Trial to Study the Impact of a Nutrition-Sensitive Intervention on Adult Women With Cancer Cachexia Undergoing Palliative Care in India. **Integrative Cancer Therapies**, v. 16, n. 1, p. 74–84, 2016
74. KHEMTEMOURIAN, L. Synthesis and secondary structure in membranes of the Bcl-2 anti-apoptotic domain BH4. **Journal of Peptide Science**, v. 12, n. 1, p. 58–64, 2006
75. KIM, Y. S. et al. Bioactive Food Components, Inflammatory Targets, and Cancer Prevention. **Cancer Prevention Research**, v. 2, n. 3, p. 200–208, 2009
76. KIR, S. et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. **Nature**, v. 513, n. 7516, p. 100–104, 2014.
77. KIVILOMPOLO, M.; OBURKA, V.; HYOTYLAINEN, T. Comparison of GC-MS and LC-MS methods for the analysis of antioxidant phenolic acids in herbs. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 388, n. 4, p. 881–887, 2007
78. KLEE, M.; PIMENTEL-MUIÑOS F. X. Bcl-XL specifically activates Bak to induce swelling and restructuring of the endoplasmic reticulum. **Journal of Cell Biology**, v. 168, n. 5, p. 723–734, 2005.
79. KLEIN, S.; WOLFE, R. R. Whole-body lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling in cachectic patients with esophageal cancer. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1403–1408, 1990.
80. KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1–16, 2013.
81. KURZROCK, R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. **Cancer**, v. 92, n. 6 Suppl, p. 1684–1688, 2001
82. LAMBERT, K. Grape polyphenols supplementation reduces muscle atrophy in a mouse model of chronic inflammation. **Nutrition**, v. 31, n. 10, p. 1275–83, 2015
83. LAVIANO, A, et al. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. **Journal of Investigative Medicine**, v. 48, n.1, p. 40–48, 2000
84. LAVIANO, A.; LAZZARO, L. D.; KOVERECH, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77,

n. 4, p. 388–393, 2018.

85. LEGASPI, A. et al. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. **Metabolism**, v. 36, n. 10, p. 958–963, 1987.

86. LI, H. et al. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. **Cell**, v. 94, n. 4, p.491–501, 1998a

87. LI, Y.-P. et al. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF- κ B activation in response to tumor necrosis factor α . **The FASEB Journal**, v. 12, n. 10, p. 871–880, 1998b

88. LI, Y.-P. et al. Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 285, n. 4, 2003.

89. LI, Y.-P. et al. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 3, p. 362–370, 2005.

90. LIU, R. H. Health-Promoting Components of Fruits and Vegetables in the Diet. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 3, 2013a.

91. LIU, R. H. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 12, 2004.

92. LIU, S. et al. Tibia tumor-induced cancer pain involves spinal p38 mitogen-activated protein kinase activation via TLR4-dependent mechanisms. **Brain Research**, v. 1346, n., p.213–223, 2010

93. LOUMAYE, A. et al. Role of Activin A and Myostatin in Human Cancer Cachexia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 5, p. 2030–2038, 2015.

94. MACCIÒ, A. et al. Interleukin-6 and leptin as markers of energy metabolic changes in advanced ovarian cancer patients. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 9b, p. 3951–3959, 2008.

95. MADEDDU, C. et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib \pm megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 176–182, 2012

96. MANNELLI, M. et al. The Adipokines in Cancer Cachexia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 4860, 2020.

97. MANTOVANI, G. et al. A phase II study with antioxidants, both in the diet and

- supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 15, n. 5, p. 1030- 1034, 2006
98. MANTOVANI, G. et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 13, n. 10, p. 1651-1659, 2004
99. MANTOVANI, G. et al. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Seminars in Oncology*., v. 25, n. 2, p. 45-52., 1998
100. MANTOVANI, G. et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 305-313, 2008
101. MANTOVANI, G. et al. Reactive Oxygen Species, Antioxidant Mechanisms, and Serum Cytokine Levels in Cancer Patients: Impact of an Antioxidant Treatment. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 22, n. 1, p. 17–28, 2003.
102. MARQUES, F. Z.; MARKUS, M. A.; MORRIS, B. J. Resveratrol: Cellular actions of a potent natural chemical that confers a diversity of health benefits. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 11, p. 2125–2128, 2009.
103. MARTINELLI JR, C. E.; CUSTÓDIO, R. J ; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 717-725, 2008
104. MCCARTHY, D. O. Rethinking Nutritional Support for Persons with Cancer Cachexia. **Biological Research For Nursing**, v. 5, n. 1, p. 3–17, 2003.
105. MCCLEMENT, S. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome. **Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing**, v. 32, n. 4, p. 264–268, 2005.
106. MCGREEVY, J. Characteristics of taste and smell alterations reported by patients after starting treatment for lung cancer. **Support Care Cancer**, v. 22, n. 10, p. 2635–2644, 2014
107. MECOCCI, P. et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 3-4, p. 303–308, 1999.

108. MIRANDA, R. C. Polyphenol-Rich Foods Alleviate Pain and Ameliorate Quality of Life in Fibromyalgic Women. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 87, n. 1-2, p. 66-74, 2017
109. MIRZA, K. A.; WYKE, S. M.; TISDALE, M. J. Attenuation of muscle atrophy by an N-terminal peptide of the receptor for proteolysis-inducing factor (PIF). **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 1, p. 83–88, 2011.
110. MISHRA, A.; KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Scientific Validation of the Medicinal Efficacy of *Tinospora cordifolia*. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1–8, 2013.
111. MOLFINO, A. et al. Cancer anorexia: hypothalamic activity and its association with inflammation and appetite-regulating peptides in lung cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 1, p. 40–47, 2016
112. NASCIMENTO, V. H. N. et al. Antioxidant effects of açai seed (*Euterpe oleracea*) in anorexia-cachexia syndrome induced by Walker-256 tumor. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 31, n. 9, p. 597-601, 2016.
113. NARSALE, A. A; CARSON, J.A. Role of IL-6 In Cachexia – Therapeutic Implications. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 8, n. 4, p. 321–327, 2015.
114. NOGUCHI, Y. et al. Insulin Resistance in Cancer Patients Is Associated with Enhanced Tumor Necrosis Factor- α Expression in Skeletal Muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 253, n. 3, p. 887–892, 1998.
- NORDHAUSEN, k. et al., Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: An observational study. **Pleura Peritoneum**, v. 1, n. 1, p. 57-63, 2016
115. OBERHOLZER, R. et al. Psychosocial Effects of Cancer Cachexia: A Systematic Literature Search and Qualitative Analysis. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 46, n. 1, p. 77–95, 2013.
116. PAPACONSTANTINOU, J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 299, n. 1, p. 89–100, 2009.
117. PARSONS, H. A. et al. The effects of curcumin (diferuloylmethane) on body composition of patients with advanced pancreatic cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 15, p. 20293–20304, 2016
118. PATEL, H. J.; PATEL, B. M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. **Life Sciences**, v. 170, p. 56–63, 2017.
119. PETROVIC, N. et al. Chronic Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ

- (PPAR γ) Activation of Epididymally Derived White Adipocyte Cultures Reveals a Population of Thermogenically Competent, UCP1-containing Adipocytes Molecularly Distinct from Classic Brown Adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 10, p. 7153–7164, 2010.
120. PHILLIPS, T.; LEEUWENBURGH, C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. **The FASEB Journal**, v 19., n. 6, p. 668-670, 2005.
121. PLATA-SALAMAN, C. R.; ILYIN, S. E.; GAYLE, D. Brain cytokine mRNAs in anorectic rats bearing prostate adenocarcinoma tumor cells. **American Journal of Physiology**, v. 275, n. 2, p 566–573, 1998
122. PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **Oncogenesis**, v. 5, n. 2, 2016.
123. POWERS, S. K.; KAVAZIS, A. N.; DERUISSEAU, K. C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 2, 2005.
124. PRABHAKAR, O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, 386(8), 705–710, 2013
125. PRADO, C. M. et al. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 14, n. 3, p. 250–254, 2011.
126. PROCTOR, M. J. et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 4, p. 726–734, 2011.
127. RAVASCO P. Nutritional approaches in cancer: Relevance of individualized counseling and supplementation. **Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 603–604, 2015
128. REANO, S.; GRAZIANI, A.; FILIGHEDDU, N. Acylated and unacylated ghrelin administration to blunt muscle wasting. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 3, p. 236–240, 2014.
129. REUTER, S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2010
130. RHOADS, M. G. Expression of NF-kappaB and IkappaB proteins in skeletal muscle of gastric cancer patients. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 1, p.

191–197, 2010

131. RIVADENEIRA, D. E. et al. Nutritional support of the cancer patient. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 48, n. 2, p. 69–80, 1998.
132. ROSS, J. A.; KASUM, C. M. Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. **Annual Review of Nutrition**, v. 22, n. 1, p. 19–34, 2002.
133. ROXBURGH, C. S.; MCMILLAN, D. C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. **Future Oncology**, v. 6, n. 1, p. 149–163, 2010.
134. RUI, L. et al. SOCS-1 and SOCS-3 Block Insulin Signaling by Ubiquitin-mediated Degradation of IRS1 and IRS2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 44, p. 42394–42398, 2002.
135. RUSSELL, S. T; HIRAI, K.; TISDALE, M. J. Role of beta3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. **British Journal of Cancer**, v.86, n. 3, p.424–8, 2002.
136. RYDÉN, M.; ARNER, P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 1, p. 1–6, 2007.
137. SADEGHI, M. et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 127, p. 91–104, 2018.
138. SANCHÍS D. et al. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model. **FEBS Letters**, v. 436, n. 3, p. 415–418, 1998.
139. SARRAF, P. et al. Multiple Cytokines and Acute Inflammation Raise Mouse Leptin Levels: Potential Role in Inflammatory Anorexia. **Journal of Experimental Medicine**, v. 185, n. 1, p. 171–176, 1997.
140. SCHWARTZ, M. W.; SEELEY, R. J. Neuroendocrine Responses to Starvation and Weight Loss. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 25, p. 1802–1811, 1997.
141. SHARMA, S. et al. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 536, n. 3, p. 256–261, 2006
142. SHARMA, S, CHOPRA, K, KULKARNI, S. K. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 3, p. 278–783, 2007
143. SHAW, J. H. F.; WOLFE, R. R. Fatty Acid and Glycerol Kinetics in Septic

Patients and in Patients with Gastrointestinal Cancer. **Annals of Surgery**, v. 205, n. 4, p. 368–376, 1987.

144. SHERIFF, S. et al. Des-acyl ghrelin exhibits pro-anabolic and anti-catabolic effects on C2C12 myotubes exposed to cytokines and reduces burn-induced muscle proteolysis in rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 351, n. 2, p. 286–295, 2012.

145. SIDDIQUI, J. A. et al. Advances in cancer cachexia: Intersection between affected organs, mediators, and pharmacological interventions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1873, n. 2, p. 188359, 2020.

146. SIDDIQUI, R. A. et al. Attenuation of proteolysis and muscle wasting by curcumin c3 complex in MAC16 colon tumour-bearing mice. **British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 7, p. 967–975, 2009.

147. SILVA, C. T. da; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura.**, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014

148. SILVA, M. P. N. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006

149. SIMONEN, M.; KELLER, H.; HEIM, J. The BH3 Domain of Bax is Sufficient for Interaction of Bax with itself and with other Family Members and it is Required for Induction of Apoptosis. **European Journal of Biochemistry**, v. 249, n. 1, p. 85–91, 1997.

150. SIU, P. M.; ALWAY, S. E. Response and adaptation of skeletal muscle to denervation stress: the role of apoptosis in muscle loss. **Frontiers in Bioscience**, v. 1, n. 14, p. 432-452, 2009

151. SMIECHOWSKA, J. et al. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. **Journal of Investigative Medicine**, v. 58, n. 3, p. 554-559, 2010

152. SOLHEIM, T. S. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: Three peas in a pod? – analysis from a multicenter cross sectional study. **Acta Oncologica**, v. 53, n. 4, p. 539–546, 2013

153. SOSA, V. et al. Oxidative stress and cancer: An overview. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 376–390, 2013.

154. SOUZA, A. V. de; VIEIRA, M. R. da S.; PUTTI, F. F.. Correlações entre compostos fenólicos e atividade antioxidante em casca e polpa de variedades de uva de mesa. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, p. 1-6, 2018 .

155. SPRINGER, J.; HAEHLING, S. V.; ANKER, S. D. The need for a standardized

definition for cachexia in chronic illness. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 2, n. 8, p. 416–417, 2006.

156. STAAL-VAN DEN BREKER, A. J. et al. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. **Cancer Research**, v. 54, n. 24, p. 6430–6433, 1994

157. SUN X. M. et al. Distinct caspase cascades are initiated in receptor-mediated and chemical-induced apoptosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 8, p. 5053–5060, 1999.

158. SUZUKI, H. et al. Similar changes of hypothalamic feeding-regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 9, p. 2215–2223, 2011

159. SUZUKI, K. Effect of green tea extract on reactive oxygen species produced by neutrophils from cancer patients. **Anticancer Research**, v. 32, n. 6, p. 2369–2375, 2012

160. TAN, B.H. et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 22, p. 6973–6979, 2009

161. TANCA, F. M. et al. New perspective on the nutritional approach to cancer-related anorexia/cachexia: preliminary results of a randomised phase III clinical trial with five different arms of treatment. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2, n. 1, p. 29–36, 2009.

162. TEODORO, J. G. et al. P53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. **Science**, v. 313, n. 5789, p. 968–971, 2006.

163. THISSEN, J.-P.; VERNIERS, J. Inhibition by Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α of the Insulin-Like Growth Factor I Messenger Ribonucleic Acid Response to Growth Hormone in Rat Hepatocyte Primary Culture. **Endocrinology**, v. 138, n. 3, p. 1078–1084, 1997.

164. THOMPSON, C. B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. **Science**, v. 267, n. 5203, p. 1456–1462, 1995.

165. THOMPSON, M. P. et al. Increased expression of the mRNA for hormone-sensitive lipase in adipose tissue of cancer patients. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1180, n. 3, p. 236–242, 1993.

166. TISDALE, M. J. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? **Future Oncology**, v. 6, n. 4, p. 503–513, 2010.
167. TISDALE, M. J. Cachexia in cancer patients. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 11, p. 862–871, 2002.
168. TISDALE, M. J. Cancer anorexia and cachexia. **Nutrition**, v. 17, n. 5, p.438–442, 2001
169. TISDALE, M. J. Molecular Pathways Leading to Cancer Cachexia. **Physiology**, v. 20, n. 5, p. 340–348, 2005.
170. TROBEC, K. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, n. 4, p. 191–200, 2011.
171. TSAO, R. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1231–1246, 2010.
172. TSUSHIMA, H, MORI, M. Involvement of protein kinase C and tyrosine kinase in lipopolysaccharide-induced anorexia. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 69, n. (1-2), p. 17–22, 2001
173. TZIFI, F. et al. The Role of BCL2 Family of Apoptosis Regulator Proteins in Acute and Chronic Leukemias. **Advances in Hematology**, v. 2012, p. 1–15, 2012.
174. VALSECCHI, A. E. et al. Genistein, a natural phytoestrogen from soy, relieves neuropathic pain following chronic constriction sciatic nerve injury in mice: anti-inflammatory and antioxidant activity. **Journal of Neurochemistry**, v. 107, n. 1, p.230–240, 2008
175. VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation **Science**, v. 324, n. 5930, p. 1029–1033, 2009
176. VAN ROYEN, M. et al. DNA Fragmentation Occurs in Skeletal Muscle during Tumor Growth: A Link with Cancer Cachexia? **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 270, n. 2, p. 533-537, 2000
177. VEITCH, N. C.; GRAYER, R. J. ChemInform Abstract: Flavonoids and Their Glycosides, Including Anthocyanins. **ChemInform**, v. 42, n. 51, 2011.
178. VELÁZQUEZ et al. Quercetin Supplementation Attenuates the Progression of Cancer Cachexia in *ApcMin/+* Mice^{1,2,3}. **Journal of Nutrition**, v. 144, n. 6, p. 868-875, 2014
179. WALCZAK, H.; KRAMMER, P. H. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL

- (APO-2L) Apoptosis Systems. **Experimental Cell Research**, v. 256, n. 1, p. 58–66, 2000.
180. WAMSLEY, J. J. et al. Activin Upregulation by NF- κ B Is Required to Maintain Mesenchymal Features of Cancer Stem-like Cells in Non-Small Cell Lung Cancer. **Cancer Research**, v. 75, n. 2, p. 426–435, 2015.
181. WEIJL, N.; CLETON, F.; OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy induced toxicity. **Cancer Treatment Reviews**, v. 23, n. 4, p. 209–240, 1997.
182. WERYNSKA, B. et al. Leptin serum levels in cachectic and non-cachectic lung cancer patients. **Pneumonologia i Alergologia Polska**, v. 77, n. 6, p. 500–506. 2009.
183. WHEELWRIGHT, S. et al. A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 9, p. 2625–2636, 2013.
184. WILLIAM, B. M. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of leukemic cells expressing wild-type or T315I-BCR-ABL and prolongs survival of mice with acute lymphoblastic leukemia. **Hematology**, v.13, n. 6, p. 333–343, 2008.
185. WISSE, B.E. et al. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. **Endocrinology**, v. 142, n. 8, p. 3292–3301, 2001
186. WOLFE, K. L. et al. Cellular Antioxidant Activity of Common Fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 18, p. 8418–8426, 2008.
187. WYKE, S. M., RUSSELL, S. T., TISDALE, M. J. Induction of proteasome expression in skeletal muscle is attenuated by inhibitors of NF-kappaB activation. **British Journal of Cancer**, v.91, n. 9, p. 1742–1750, 2004
188. XU, G. H. et al. Terpenoids and coumarins isolated from the fruits of *Poncirus trifoliata*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, n. 6, p. 839-842, 2008
189. YOSHIOKA, H. et al. Protecting Effect of a Green Tea Percolate and Its Main Constituents against Gamma Ray-induced Scission of DNA. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 60, n. 1, p. 117–119, 1996.
190. YOSHIDA, T. et al. The Role of Thioredoxin in the Aging Process: Involvement of Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 5, n. 5, p. 563–570, 2003.
191. YUAN, J.; LIPINSKI, M.; DEGTEREV, A. Diversity in the Mechanisms of Neuronal Cell Death. **Neuron**, v. 40, n. 2, p. 401–413, 2003.

192. ZELKO, I. N.; MARIANI, T. J.; FOLZ, R. J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, n. 3, p. 337–349, 2002.
193. ZHANG, H.; TSAO, R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. **Current Opinion in Food Science**, v.8, p. 33-42, 2016
194. ZHANG, R. X. et al. Interleukin 1beta facilitates bone cancer pain in rats by enhancing NMDA receptor NR-1 subunit phosphorylation. **Neuroscience**, v. 154, n. 4, p.1533–1538, 2008
195. ZHOU, W. et al. Role of NF-kappaB and cytokine in experimental cancer cachexia. **World Journal of Gastroenterology**, v. 9, n. 7, p.1567-70, 2003
196. ZIMMERMANN, K. C.; GREEN, D. R. How cells die: Apoptosis pathways. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 4, p. 99-103, 2001.